

THESIS

MUNICH

1963

Viskositätsmessungen von Seren
und ihre Bedeutung
für die klinische Diagnostik

Ludwig Späth

LANE MEDICAL LIBRARY
STANFORD UNIVERSITY
300 PASTEUR DRIVE
PALO ALTO, CALIF.

Aus der III. med. Abteilung
des Städtischen Krankenhauses München-Schwabing
Direktor: Professor Dr. Dr. Felix Steigerwaldt

VISKOSITÄTSMESSUNGEN VON SEREN
UND IHRE BEDEUTUNG FÜR DIE KLINISCHE DIAGNOSTIK

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Ludwig Späth
aus München

München 1963

Referent: Professor Dr. Dr. F. Steigerwaldt
Korreferent: Professor Dr. Dr. G. Bodechtel
Dekan: Professor Dr. A. Herrmann

Tag der mündlichen Prüfung: 15. Januar 1963

Meinen lieben Eltern
in Dankbarkeit



Digitized by the Internet Archive
in 2026

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
Problemstellung	1
Untersuchungsmethoden	3
Meßprinzip des Viskosimeters	3
Durchführung der Viskositätsmessungen	4
Krankheitsfälle	5
Ergebnisse	6
Diskussion	16
Zusammenfassung	18
Literaturverzeichnis	20
Nachwort	22
Lebenslauf	23

PROBLEMSTELLUNG

In den Jahren 1900 - 1930 wurden eingehende Studien über die Viskosität des Serums durchgeführt. Sie alle hatten zum Ziele, einen Aufschluß über das Verhalten und die Funktion der Serum-Eiweißkörper beim Verlauf der verschiedensten Erkrankungen zu geben und damit eine neue, klinisch verwertbare Untersuchungsmethode zu ermöglichen. Es wurde unter anderem auch versucht, die Viskosität des Serums formelmäßig zur Eiweißkonzentration des Serums in Beziehung zu bringen (BERGER und PETSCHACHER). Die Möglichkeit, aus der Viskosität des Serums das Albumin-Globulin-Mischungsverhältnis zu bestimmen und deren Zusammenhänge mit dem klinischen Befund in Einklang zu bringen, wurde eingehend von ROHRER und HEYDER untersucht.

Die nun mögliche genauere Unterteilung des Serum-Eiweiß-Komplexes in mehrere Fraktionen auf Grund der verschiedenen Wanderungsgeschwindigkeiten der Proteine im elektrischen Strom - angewandt bei der Papierelektrophorese -, gab Anlaß zu einer orientierenden Untersuchung der Zusammenhänge bezüglich der Viskosität des Serums und dem Anteil der Serum-Eiweißfraktionen. Die aus der Serum-Elektrophorese nach TISELIUS weiterentwickelte und wesentlich einfacher durchführbare Papierelektrophorese ermöglicht die Aufteilung der Serumproteine in die bekannten Fraktionen Albumine, Alpha₁-, Alpha₂-, Beta₁-, Beta₂- und Gammaglobuline. Die Fraktionen haben zwar die gleiche Wanderungsgeschwindigkeit, sind aber chemisch nicht einheitlich. Da die sich ergebenden Elektrophorese-Diagramme klinisch in bestimmte pathologische Krankheitsgruppen zu unterteilen sind und sich im weiteren Verlauf des Krankheitsgeschehens diagnostisch verwerten lassen, stellt die Papier-Elektrophorese heute eine Routinemethode im klinischen Labor dar.

Die Bedeutung der Serum-Eiweißkörper, deren Gesamtvolumen von ungefähr 200 Gramm etwa genausoviel wie das in der Leber enthaltene Eiweiß ausmacht (HEILMEYER), soll kurz an einigen physikalisch-chemischen Eigenschaften erläutert werden. Die Eiweißkörper stellen Ampholyte dar. Sie sind imstande, Säuren und Basen zu binden, wobei die Albumin-Fraktion vor allem Anionenbindung aufzeigt, hingegen die Gamma-Globulin-Fraktion nicht (WUHRMANN). Infolge ihrer enormen Molekülgröße verfügen die Serumproteine über eine entsprechend große Gesamtoberfläche, an der sich hauptsächlich die Bindungen abspielen. Für 20 ccm Serum ergeben sich ungefähr 1000 qm Oberfläche; für den gesamten zirkulierenden Plasmabestand somit ungefähr 125 000 qm (HEILMEYER). BENNHOLD bezeichnet daher die Blut-

proteine als Vehikel, die "Schlepperfunktionen" für den gezielten Transport von Nährstoffen, Hormonen, Spurenelementen, aber auch von Arzneimitteln und Farbstoffen, zu übernehmen haben.

Dieser große Aufgabenbereich des gezielten Transportes läßt erkennen, daß ein fein abgestimmter Regulationsmechanismus für die Aufnahme der Stoffe an den Produktionsstätten sowie für die Abgabe an den Ausscheidungsstätten vorhanden sein muß. Dies setzt aber zugleich eine äußerst vielgestaltige Einordnung der Serumproteine in die verschiedensten Funktionskreise des gesamten Stoffwechsels im Organismus und eine Einpendelung der zahlreichen Proteinfunktionen auf einen mittleren Normalwert voraus, um ein "Fließgleichgewicht" der zahlreichen auf- und abbauenden Prozesse nach BERTALANFFY zu gewährleisten.

Nach REIN beträgt die Viskosität des Blutes in den großen Körpergefäßen noch 4,5 (gegenüber der Viskosität von 1 Liter Wasser = 1) und vermindert sich in den kleinen Arterien und Arteriolen bis auf 2. Daraus ergibt sich eine bedeutende Verbesserung der Strömungsbedingungen und eine Halbierung des Druckverlustes. Die Ursache hierfür scheint zu sein, daß die Erythrozyten im Axialstrom fließen und sich nicht an der stillstehenden Gefäßwand, sondern sich gleichsam wie eine solide Säule am ebenfalls fließenden Plasma reiben (REIN).

Diesen Ausführungen zufolge scheint dem Serum in den kleinen Gefäßen und Kapillaren als ein Hauptbestandteil des Plasmas besondere Bedeutung zuzukommen, da es neben den Transportfunktionen der Eiweißkörper sowohl auf die Viskosität der zellulären Blutbestandteile als auch - infolge ihrer verschiedenen Zusammensetzung - auf die eigene einwirkt. Die zwischen dem Plasma und den roten bzw. weißen Zellsystemen wirkenden Wechselbeziehungen zur Aufrechterhaltung der Funktionen innerhalb der Blutbahn werden noch besprochen.

Unberücksichtigt blieb die eingehende Untersuchung der Beeinflussung der Viskosität in vivo durch Gefäßerweiterung - sei es durch Druck, Stoffwechselprodukte oder autonome Regulation -, da diese von besonderer klinischen Bedeutung ist, aber in diesem Rahmen nur am Rande erwähnt werden kann.

UNTERSUCHUNGSMETHODEN

Das Gesamteiweiß wurde nach der Biuret-Methode bestimmt, die Senkungsreaktion nach WESTERGREN und die Papierelektrophorese nach der Technik von GRASSMANN und HANNIG. Die photoelektrische Auswertung der Elektrophorese-Diagramme erfolgte mit dem Elphorgerät. Bei der Biuretbestimmungsmethode wurde die photometrische Analyse mit dem Filter S53 durchgeführt.

Den Elektrophoreseuntersuchungen wurden folgende im Labor der 3. med. Abteilung des Krankenhauses Schwabing ermittelten Normalwerte zugrunde gelegt.

Gesamteiweiß 6,11 - 8,0 g %

Elektrophorese:

Alb.	rel.	52 - 70 %	Alb.	absol.	3,5 - 5,0 g %
Alpha ₁	"	3 - 4,5 %	Alpha	"	0,2 - 0,3 g %
Alpha ₂	"	4 - 8,5 %	Alpha ₁	"	0,4 - 0,6 g %
Beta	"	7 - 13 %	Beta ₂	"	0,6 - 1,2 g %
Gamma	"	11 - 18 %	Gamma	"	0,8 - 1,4 g %

Alpha₁ + Alpha₂ sollen nicht mehr als 0,90 g % betragen.

Die Viskositätsbestimmung mit dem Viskosimeter¹⁾

Das Meßprinzip beruht darauf, daß die Flüssigkeit unter Einwirkung eines konstanten Vacuums durch eine Kapillare gesaugt wird. Der Durchmesser der Kapillare beträgt 1,2 mm. Die Meßkapillare ist an ein Vacuumsystem angeschlossen, das mittels einer Pumpe und eines Reglers gestattet, einen stetig veränderlichen Unterdruck zwischen 1 m und 5 m Wassersäule herzustellen. Der gewählte Unterdruck wird durch den Regler mit einer Genauigkeit von etwa 1 % (Firmenangabe) konstant gehalten.

In der Kapillare wird eine Strecke von etwa 250 mm als Meßstrecke verwendet, deren Anfang und Ende jeweils durch eine fotoelektrische Lichtschranke definiert ist. Die von der zu untersuchenden Flüssigkeit für den Durchlauf der Meßstrecke benötigte Zeit wird elektronisch gemessen. Zur Erreichung höchster Meßgenauigkeit ist die Kapillare von Flüssigkeit umgeben, deren Temperatur durch Zwischenschalten eines Thermostaten²⁾ auf dem gewünschten Wert

1) = Viskosimeter der Mela KG, München

2) = Haake-Thermostat F mit Kontakt-Thermometer

festgehalten wird. Dies ist unbedingt erforderlich, da sich das Gerät bei längerer Laufzeit erwärmt und sich dadurch auch die Umgebungstemperatur der Meßkapillare ändert. Als Kühlflüssigkeit wurde destilliertes Wasser benutzt, um Niederschläge von seiten der Kühlflüssigkeit zu vermeiden. Die Genauigkeit der elektronischen Zeitmessung beträgt $\pm 1/100$ Sekunde. Die Durchflußzeiten sollten also mindestens 1 Sekunde ergeben, d.h., der elektronische Zähler die Zahl 100 anzeigen. Die Meßgenauigkeit beträgt in diesem Falle $\pm 1\%$. Als Kontrolle für die regelmäßige Benutzung der Meßkapillare dient ein magisches Auge mit zwei getrennten Anzeigesystemen, welche jeweils mit einer Lichtschranke an der Kapillare verbunden wird. Die Leuchtflächen sind dunkel, so lange sich keine Flüssigkeit im Strahlengang einer der beiden Lichtschranken befindet. Während einer Messung leuchtet erst die rechte, und eine gewisse Zeit später die linke Seite des magischen Auges auf. Tritt während der Messung in der rechten Hälfte des magischen Auges ein Zucken auf, so ist diese Messung unbrauchbar, denn der Flüssigkeitsfaden ist innerhalb der Kapillare zerrissen. Dies ist entweder auf eine Verunreinigung oder auf eine turbulente Strömung zurückzuführen. Die Einfüllautomatik gewährleistet die richtige Zufuhr der zu untersuchenden Flüssigkeit zum Eingang der Meßkapillare. Das Vorratsnäßchen besteht aus rostfreiem Stahl (V 2 A) und ist mit seiner Unterfläche an die Spülflüssigkeit der Meßkapillare angeschlossen und steht somit unter gleicher Temperatur wie diese.

Durchführung der Messungen

Die zur Messung benutzten Seren wurden vorher zentrifugiert und dann etwa 1 ccm davon in ein Reagensglas gegeben. Selbst eine Spur von Blut würde die Viskositätswerte der Seren nicht beeinflussen, so daß von dieser Seite keine große Fehlerquelle zu erwarten ist (NAEGELI).

Die Raumtemperatur schwankte bei den Untersuchungen zwischen $23 - 25^{\circ}\text{C}$. Die Messungen wurden bei einem Unterdruck von 0,8 m Wassersäule, also an der unteren Genauigkeitsgrenze des Reglers, durchgeführt. Um dem Aufbau dieses differenzierten Gerätes Rechnung zu tragen, wurden, um technische Fehlerquellen auszuschalten, das Viscosimeter und der Thermostat mindestens 1 Stunde vor Beginn der Messungen eingeschaltet. Eine Messung bei diesem für das Gerät relativ geringen Unterdruck hatte den Vorteil, daß sich die Durchflußzeit für Seren auf 3 - 4 Sek. erhöhte und dadurch genauere Meßwerte möglich waren. Die Durchflußzeit für destilliertes, steriles Wasser betrug ungefähr 2 Sek., bei einer Grundeinstellung der Thermostatterperatur von 23°C . Vor Beginn der Messungen wurden 10 Kontrolluntersuchungen mit sterilem, destillier-

tem Wasser durchgeführt. Sie blieben stets innerhalb der Fehlerbreite von $\pm 1\%$. Die sich daran anschließende Viskositätsbestimmung der Seren wurde für jedes einzelne zweimal durchgeführt. Aus den beiden Werten wurde innerhalb der genannten Fehlergrenzen das Mittel genommen. Nach jeder Messung wurde die Kapillare mit sterilem, destilliertem Wasser durchgespült und nach etwa 1 Minute eine Kontrolluntersuchung für destilliertes Wasser mit anschließender Alkoholdurchspülung vorgenommen. 2 Minuten darauf erfolgte die nächste Serummessung. In das Vorratsnäpfchen wurden mit einer Meßpipette jeweils 0,2 ml Flüssigkeit gegeben.

Die Kontrolluntersuchung mit Wasser war für die an einem Tag durchgeführten Untersuchungen insofern nicht konstant, da sich die bereits erwähnte wechselnde Raumtemperatur auf die Viskosität des Wassers auswirkte. Auf eine Vergleichsbestimmung der Viskosität des Serums aus dem proportionalen Verhältnis zu Wasser wurde deshalb verzichtet. Der Viskositätswert von Wasser wäre demnach 1 bei einer Temperatur von $23 - 25^{\circ}\text{C}$ und bezogen auf eine Flüssigkeitsmenge von 0,2 ml. Da sich aber die Viskosität von Wasser bei 20°C um $2,4\%$ je Grad Temperaturerhöhung vermindert (KOHLRAUSCH) und die Viskosität des Serums gemäß den Untersuchungen ROHRERS im Bereich von $16 - 24^{\circ}\text{C}$ praktisch nicht ändert, ergäbe eine derartige Berechnungsgrundlage zu ungenaue Zahlenwerte. Nachdem es sich hier um eine orientierende Untersuchung handelt, wurden keine weiteren Möglichkeiten zu einer genaueren Definition der Serumviskosität erörtert.

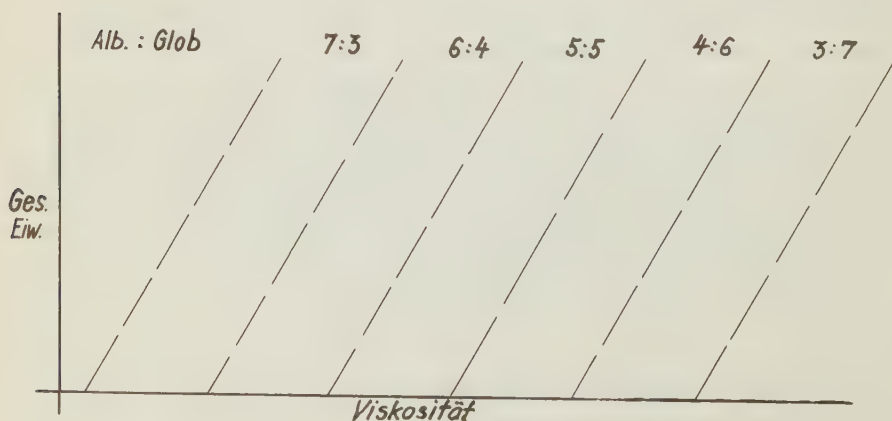
Krankheitsfälle

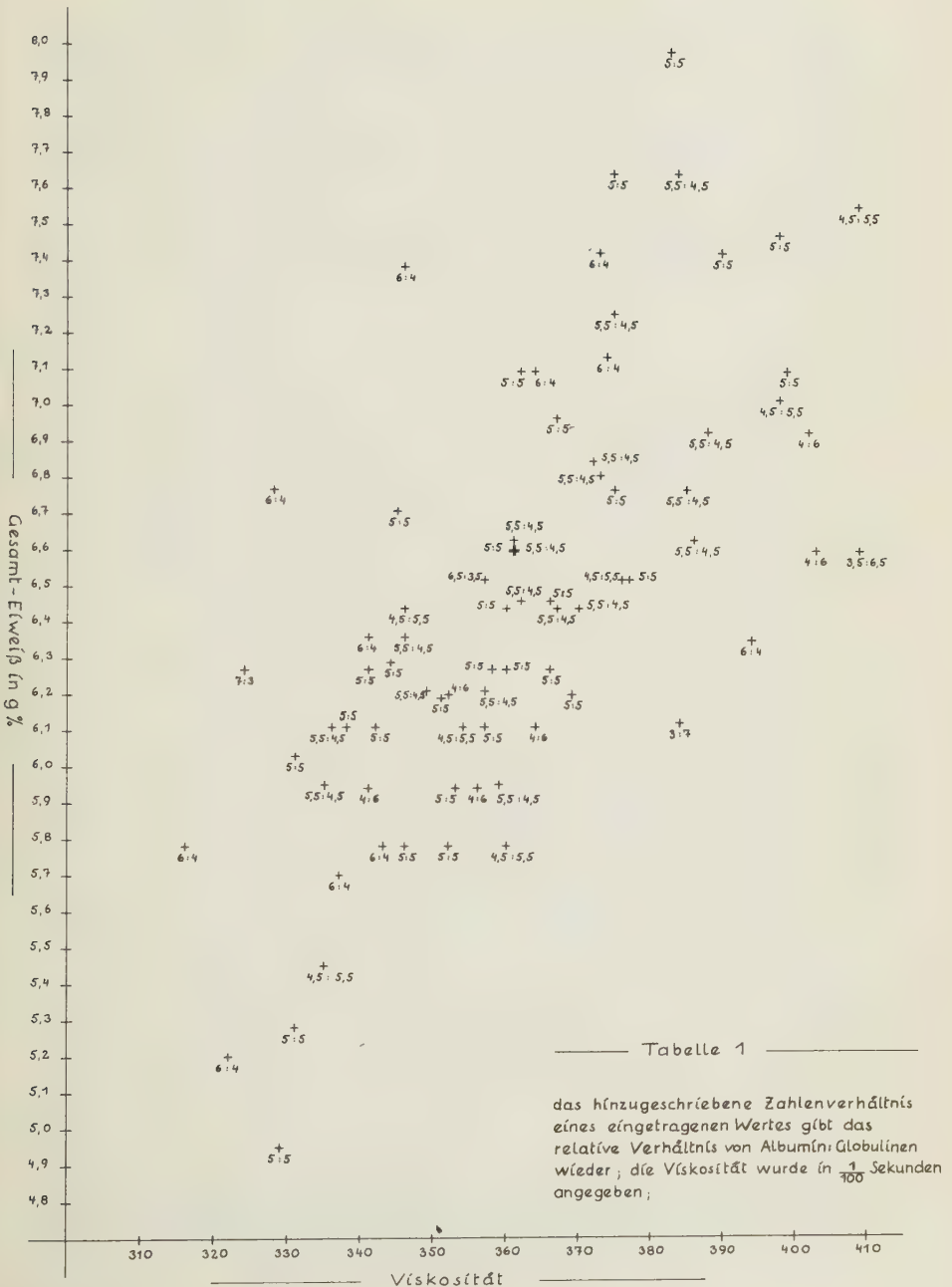
Etwa 80 Voruntersuchungen wurden in der Bewertung nicht berücksichtigt, da sie bei einem höheren Unterdruck und z. T. etwas anderen Temperaturen vorgenommen wurden. Nach einer kleinen technischen Änderung am Gerät - der Vorratsnapf wurde in die Thermostatumspülung mit einbezogen - wurde nach obiger Beschreibung die Viskosität ermittelt. Eine begünstigte Auswahl der Seren bezüglich der Meßergebnisse oder der jeweiligen Erkrankungen fand nicht statt. Größtenteils handelte es sich bei den Patienten um Diabetiker. Die Ergebnisse von 75 Viskositätsbestimmungen und Elektrophorese-Diagrammen wurden in den folgenden Tabellen eingetragen.

ERGEBNISSE

Die Schwankungen zwischen der kürzesten und längsten Durchflußzeit der Seren betrugen etwa 1 Sek. In Anlehnung an frühere Veröffentlichungen (ROHRER) wurde zuerst versucht, eine Beziehung zwischen dem Gesamteiweiß-, dem Albumin-Globulin-Gehalt und dem Viskositätswert aufzustellen. Bei den Untersuchungen ROHRERS wurden von den Seren Verdünnungsreihen mit einem verschiedenen Albumin-Globulin-Verhältnis aufgestellt und dazu jeweils die Viskosität und der Refraktionswert ermittelt. Diese Ergebnisse wurden in graphische Tabellen aufgezeichnet und ergaben einen kontinuierlichen Übergang vom Überwiegen der Albumine bis zu dem der Globuline.

Gegenüber der Darstellung von ROHRER stellt der jeweilige tabellarische Wert in der hier vorgenommenen Aufzeichnung (Tab. 1) für jedes einzelne Serum in der Abszisse den Serumviskositätswert und in der Ordinate den Gesamteiweißgehalt des Serums dar. Das jeweilige Albumin-Globulin-Verhältnis (rel. %) wurde abgerundet zu jedem Wert in Zehnereinheiten hinzugeschrieben. So weist z. B. das der Abszisse am nächsten stehende Zeichen einen Gesamteiweißgehalt von 4,95 g %, den Viskositätswert 329 (d. h. die Durchflußzeit für das Serum betrug 329/100 Sek.), und das Verhältnis von Albumin : Globulinen = 50 : 50 in rel. % in der Tabelle 1 auf. Um eine klare tabellari-sche Darstellung zu ermöglichen, wurde das Albumin-Globulin-Verhältnis in Zehnereinheiten, also nach obigem Beispiel mit 5 : 5 eingezeichnet. Diese Tabelle entspricht der Idee eines Mischungsfeldes nach ROHRER, wie folgende Skizze veranschaulichen soll.







Die Tabelle 1 ergibt nach den hier ermittelten Werten kein deutliches Mischungsfeld mit kontinuierlichem Übergang vom Überwiegen der Albumine bis zu dem der Globuline. Da sich die Übergänge nur ungefähr aufzeigen lassen, drängt sich die Frage auf, ob nicht die hier besonders auffälligen Abweichungen im Elektrophoresediagramm deutliche pathologische Veränderungen erkennen lassen und damit die uneinheitliche Darstellung verursachen. Da dieser Verdacht ausgeschaltet werden konnte, scheint die Ursache hierfür vielmehr in den heterogenen Molekülstrukturen der Serumproteine begründet zu sein, deren anfangs genannte Bedeutung erst bei weiterer Erforschung einen genaueren Überblick ermöglicht.

Die Aufgaben der Serumeiweiße sind nämlich nicht allein vom engen Verhältnis der Albumine zu den Globulinen abhängig. Die Globuline vermögen auch die Funktionen der Albumine zu übernehmen. Als ein besonderes Beispiel für die Möglichkeit einer derartigen Kompensation fand BENNIGOLD bei einem Geschwisterpaar eine Analbuminämie, die kompensiert war durch Vermehrung der Globuline und erniedrigten Blutdruck und so kaum zu Ödemen führte. Die Bedingungen für den Ablauf dieser Funktionsübernahme sind noch nicht näher bekannt. Aus diesem Grunde wurde auf genauere Aufzeichnungen in dieser Richtung verzichtet und andere Darstellungsmethoden angewandt.

Bekanntlich halten von den Serumeiweißkörpern besonders die Albumine, die physikalisch-chemisch besonders durch ihr niederes Molekulargewicht und ihre hohe negative Ladung charakterisiert sind, das Wasser in der Blutbahn fest. Diese hohe Wasserbindungsfähigkeit der Albumine ergibt für 1 g Albumin eine Vermehrung der zirkulierenden Plasmamenge um 17 ccm (HOFF₁). Der kolloidosmotische Druck des Blutes beruht größtenteils auf dieser Wirkung der Albumine. Daß diese Fähigkeit der Wasserbindung auch von den Globulinen übernommen werden kann, zeigt neben dem bereits genannten Beispiel von BENNIGOLD vor allem die Tatsache, daß die Albumine bei normalem Gesamteiweißgehalt nur um soviel abnehmen, als der Druckzuwachs durch die Globulinvermehrung beträgt. Dies wird von WUHRMANN als "inverse Albumin-Globulin-Regulierung" bezeichnet. Der kolloidosmotische Druck für Albumine und Globuline ist unterschiedlich und ergibt für eine 1 %ige Albuminlösung 6,5 cm Wasser und für eine 1 %ige Globulinlösung nur 2,5 cm Wasser (HEILMEYER).

Um die Möglichkeit einer entscheidenden Rolle für die Viskosität des Serums von seiten der Albumine gegenüber den Globulinen zu klären, wurden in die Tabelle 2 der jeweilige Meßwert eines Serums für Albumin (in g %) in die Ordinate und der entsprechende für die Viskosität in die Abszisse eingetragen.

Die sich ergebende Aufzeichnung läßt keine derartigen Schlüsse zu, da bei den höchsten und niedrigsten Viskositätswerten die Albumine die gleiche Schwankungsbreite trotz verschiedener Viskositätswerte aufweisen.

Eine weitere Aufzeichnung (Tabelle 3) bezüglich des absoluten Globulingehaltes und des dazugehörigen Viskositätswertes der betreffenden Seren läßt ein wesentlich klareres Bild der Abhängigkeit der Viskosität vom Globulingehalt des Serums erkennen. Diese Darstellungsweise wurde deshalb als Grundlage für die weiteren Überlegungen gewählt. Die in dieser Tabelle aufgezeichneten Werte ergeben mit zunehmendem Ansteigen der Serumviskosität eine stetige Zunahme des Globulinanteils, die sich in einer linearen Tendenz äußert. Auf eine statistische Auswertung dieser Ergebnisse wurde verzichtet, da aus einer solchen Untersuchung grundlegende Rückschlüsse erst bei einer Anzahl von ungefähr 1000 Messungen angebracht erscheinen.

In Bezug auf die Viskositätsmessung ergibt sich zunächst die Frage, wie sehr sich die Viskosität unter dem Einfluß der Alpha- und Gamma-Globuline ändert, da diese am stärksten im Elektrophoresediagramm bei einem pathologischen Prozeß meist unter einer gleichzeitigen Verringerung der Albumine verändert sind. Albuminverminderung, bzw. Alpha₁-, Alpha₂-, Beta- und Gamma-globulin-Vermehrungen wurden bei Über- und Unterschreitung der Norm von jeweils 10 % der absoluten Werte in der Tabelle 4 gekennzeichnet. Die Übersicht ergibt, daß eine Zunahme der Viskosität mit einer solchen der Globuline einhergeht. Bei den Höchstwerten geht die Viskosität mit einer starken Hypalbuminämie parallel und wird bei den unteren Viskositätswerten seltener. In dieser Tabelle sind Unterschiede im Verhältnis zur Viskositätszunahme von seiten einer reinen Alpha- bzw. Gammaglobulin-Vermehrung bei den hohen Viskositätswerten erkenntlich. Es zeigt sich nämlich, daß die Seren mit einer deutlichen alleinigen Zunahme der Gammaglobuline - wie aus der Tabelle ersichtlich - in einem verminderten Ausmaß eine Viskositätszunahme veranlassen und umgekehrt die Werte mit einer solchen der Alphaglobuline zu einer relativ schnelleren Erhöhung der Viskosität führen, bezogen auf den absoluten Globulingehalt. Diese letztgenannte Viskositätszunahme durch die Alphaglobuline entspricht aber andererseits etwa derjenigen mit normalem Elektrophoresebild bezüglich des absoluten Globulingehaltes. Da die Gefahr einer spekulativen Deutung auf Grund der relativ geringen Anzahl der Untersuchungen vorliegt, erscheint eine weitere definitive Klärung dieser Frage erst anhand einer größeren Untersuchungsreihe möglich.

Eine Aufzeichnung (Tabelle 5), die nur die Normalwerte und jene Fälle mit einer Hypalbuminämie von unter 3 g % enthält, läßt mit Einschränkung (we-



Tabelle 3

- + - normale Elektrophorese
- - Albumine 3,5 - 3,0 g %
- + - Albumine unter 3,0 g %
- - $\alpha_1 + \alpha_2$ von 0,90 g % - 1,0 g %
- + - $\alpha_1 + \alpha_2$ über 1,0 g %
- - β von 1,2 g % - 1,32 g %
- + - β über 1,32 g %
- - γ von 1,40 g % - 1,55 g %
- + - γ über 1,55 g %

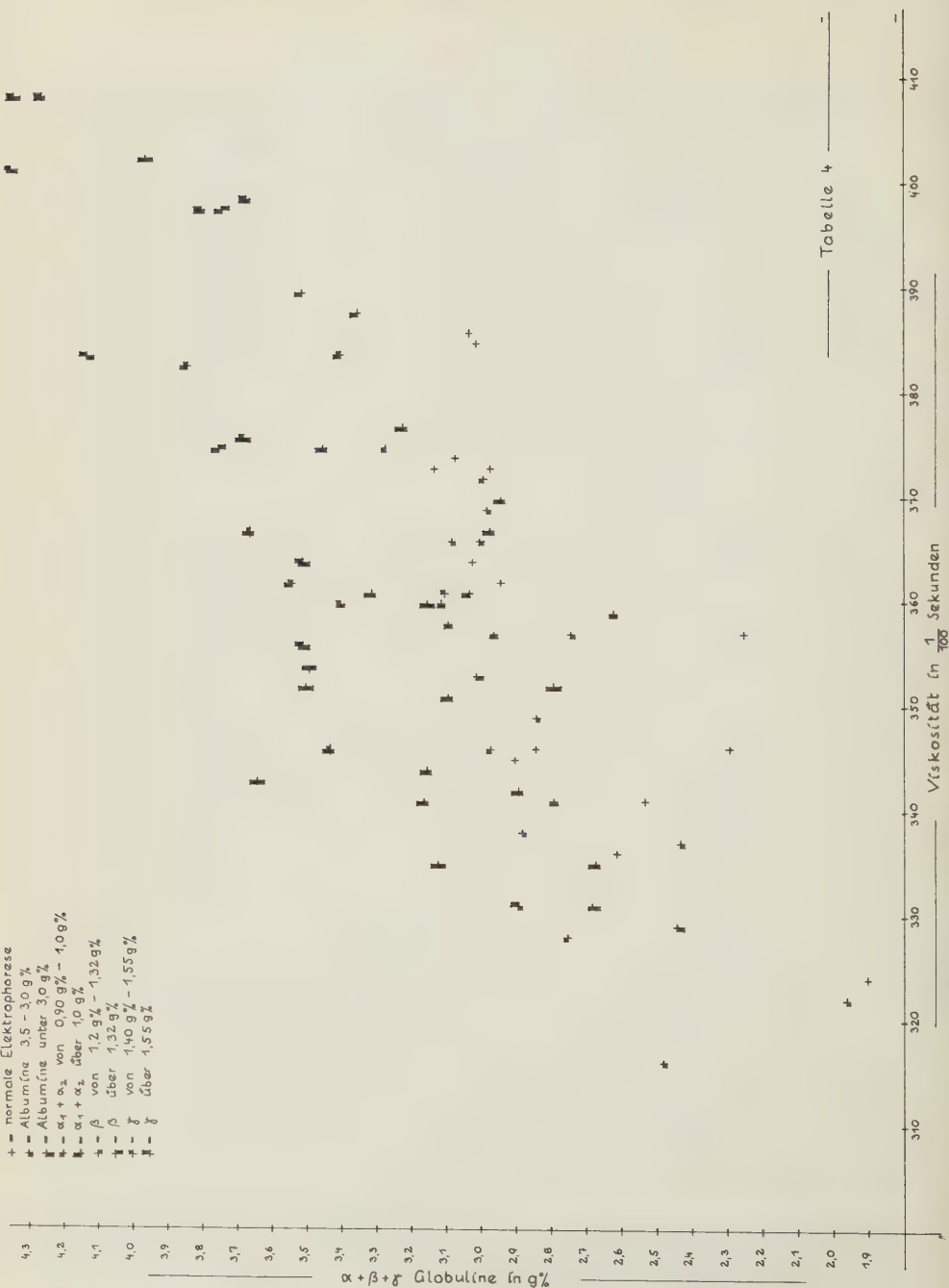


Tabelle 4



Tabelle 5

gen der geringen Zahl der Untersuchungen) in zwei verschiedenen Graden die Viskositätszunahme der beiden Gruppen erkennen. Die folgenden Tabellen mit den Ergebnissen der Elektrophorese sollen die Übersicht von Tabelle 5 verdeutlichen, da sich in dieser Tabelle die Beziehung von Viskosität zum entsprechenden Globulinanteil der normalen und pathologisch veränderten Seren klar darlegen läßt. Die Normalwerte ermöglichen auch eine grobe Beurteilung darüber, ab wann eine Viskositätszunahme - abgesehen vom Ergebnis der Eiweißveränderung auf den Organismus - ohne Berücksichtigung anderer Kompensationsmöglichkeiten zu Lasten desselben geht.

Visko- sität	Gesamt- Eiweiß	Alb.	Alpha ₁ Glob.	Alpha ₂ Glob.	Beta- Glob.	Gamma- Glob.
329	4,95	2,51	0,31	0,51	0,75	0,87
331	5,28	2,60	0,33	0,59	0,64	1,13
335	5,45	2,33	0,34	0,79	0,87	1,12
352	6,20	2,70	0,43	0,99	0,81	1,25
352	5,78	2,99	0,36	0,93	0,61	0,89
353	5,94	2,93	0,17	0,70	1,08	1,06
354	6,11	2,62	0,29	0,56	0,86	1,77
356	5,94	2,83	0,29	0,66	1,00	1,56
360	5,78	2,63	0,32	0,82	0,83	1,01
364	6,11	2,60	0,27	0,70	0,80	1,74
376	6,52	2,84	0,37	0,83	1,04	1,44
384	6,12	1,99	0,24	0,35	0,58	2,94
402	6,93	2,58	0,29	0,63	0,98	2,45
403	6,60	2,64	0,43	1,075	1,042	1,39
409	6,60	2,26	0,58	1,12	0,78	1,86

----- pathologische Fälle: Alb. unter 3,0 g % -----

386	6,63	3,60	0,365	0,695	0,795	1,18
385	6,77	3,76	0,25	0,62	1,10	1,00
374	7,14	4,07	0,36	0,53	0,865	1,315
373	6,81	3,68	0,31	0,58	0,93	1,31
373	7,43	4,46	0,26	0,62	0,99	1,11
364	7,10	4,08	0,234	0,483	1,015	1,22
362	6,42	3,52	0,18	0,59	0,87	1,30
357	6,52	4,27	0,28	0,56	0,67	0,84
345	6,71	3,81	0,38	0,52	0,86	1,27
341	6,36	3,83	0,33	0,46	0,82	0,92
336	6,11	3,50	0,21	0,54	0,73	1,13

Normalfälle

Die Möglichkeit einer Beeinflussung der Viskosität durch den Ionenhaushalt ist sehr wahrscheinlich. Sie konnte jedoch im Rahmen dieser Untersuchung nicht festgestellt werden. REIS weist besonders darauf hin, daß die Ionen durch ihre Reaktionsgeschwindigkeit eine relativ schnelle Änderung des Quellungs-zustandes der Proteine und ihrer Strukturen herbeizuführen vermögen und dadurch die von freien Ionen gesteuerten katalytischen Vorgänge beeinflussen können. Die allgemein üblichen Serumelektrolytbestimmungen für Kalzium, Kalium und Natrium lassen in Bezug auf die Viskosität des Serums noch keine Aussage zu. Aus diesem Grunde wurde eine graphische Darstellung nicht durchgeführt.

Unberücksichtigt blieb infolge der Messungen bei einem Temperaturbereich von $23 - 25^{\circ}\text{C}$ die Auswirkung von höheren Temperaturen auf die Serumviskosität. WUHRMANN und seine Mitarbeiter konnten nachweisen, daß eine stetige Temperaturzunahme ab 40°C die Viskosität des Blutplasmas deutlich vermindert als Folge eines Nachlassens der Festigkeit der Eiweißketten. WUHRMANN nimmt aber an, daß eine Temperaturerhöhung im physiologischen Bereich noch nicht zu diesen Erscheinungen führt, sondern die Anziehung von Gruppen mit Dipoleffekten wie auch einzelne Valenzbindungen und Wasserstoffbrücken jedoch der temperaturbedingten und erhöhten Beanspruchung standhalten.

An der Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten sind besonders die mit der Alpha-Globulin-Fraktion wandernden Geline und Agglomeruline beteiligt (HEILMEYER). Ursache für die beschleunigte Senkung bei Globulinvermehrung ist nach HÖBER darin zu suchen, daß die Proteine eine Adsorptionshülle um die Erythrozyten bilden und damit die Ladung von der Natur der Hülle abhängig ist. Die höhere innere Reibung der Globuline wird somit gegenüber den Albuminen ausgeglichen. Eine eventuelle Beeinflussung der Viskosität im Zusammenhang mit der Senkungsgeschwindigkeit und dem Gehalt an Alpha-Globulinen wurde in Erwägung gezogen. Die Tabellen 6 und 7 lassen aber keine näheren Zusammenhänge in dieser Richtung erkennen. Außerdem scheint die Bedeutung einer Elektrolytstörung von zu vielen Faktoren abhängig zu sein - sowohl des intra- wie des extrazellulären Raumes -, so daß eine weitere diesbezügliche Untersuchung nur auf den Grundlagen der routinemäßig bestimmten Elektrolyte (Natrium, Kalium und Kalzium) beruhend in diesem Zusammenhang ergebnislos verlaufen würde.

Demzufolge erübrigt sich auch eine weitere Erörterung bezüglich der Geschwindigkeit der Leukozytenwanderung (letztere ist bekanntlich noch schneller wie die der Erythrozyten), deren Haftfähigkeit und Diapedese im Zusammenhang



Tabelle 6
männliche Patienten

Die einzelnen Tabellenwerte ergeben sich aus der Viskosität der Seren und dem Wert der 1. Stunde der Blutkörperchensenkung (BKS). Die zu jedem Tabellenwert hinzugeschriebene Zahl gibt den absoluten α -Globulingehalt ($\alpha_1 + \alpha_2$) wieder

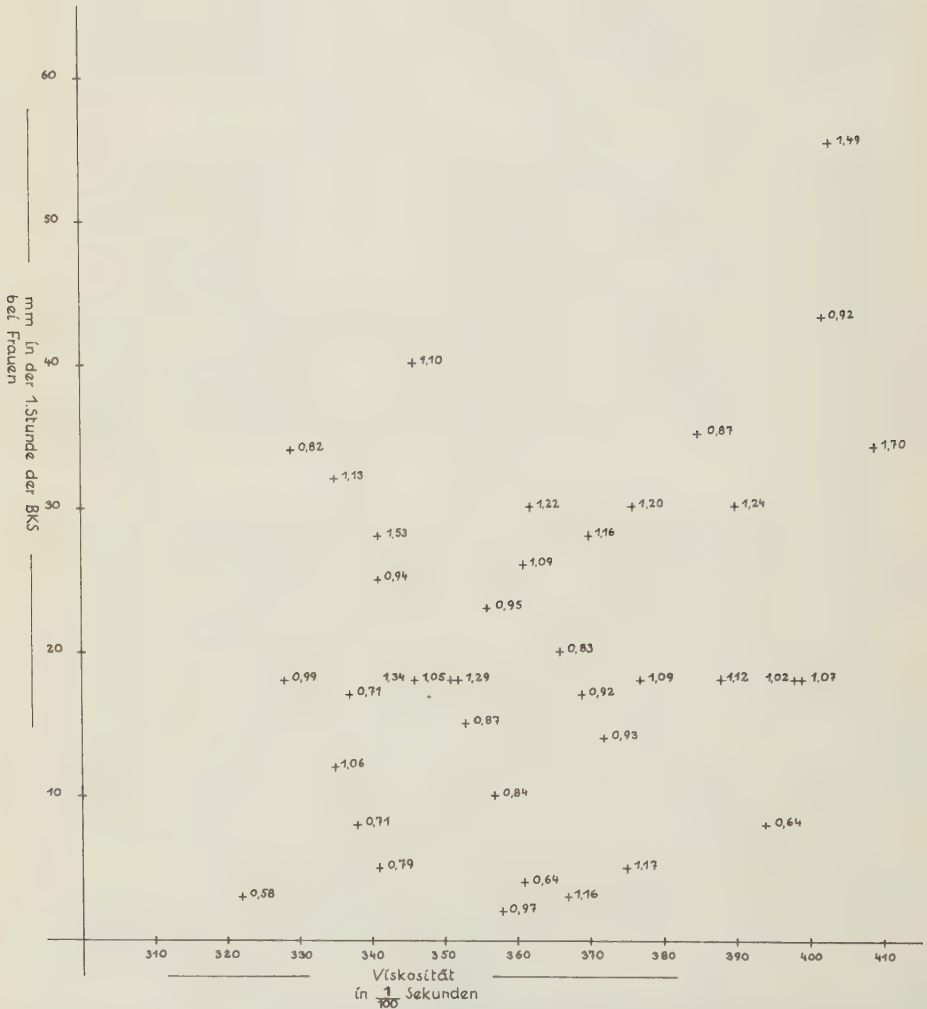


Tabelle 7
weibliche Patienten

Die einzelnen Tabellenwerte ergeben sich aus der Viskosität der Seren und dem Wert der 1. Stunde der Blutkörperchensenkung (BKS). Die zu jedem Tabellenwert hinzugeschriebene Zahl gibt den absoluten α -Globulínwert ($\alpha_1 + \alpha_2$) wieder.

mit der Viskosität. Hierzu wäre die Bestimmung der für die Tätigkeit der Leukozyten fördernden Faktoren notwendig, so z. B. das Leukotaxin, welches die Leukozyten anlockt und das Exudin, das die Kapillardurchlässigkeit fördert.

Die Ergebnisse der Viskositätsbestimmung ergeben nun, bezogen auf die dazugehörigen Elektrophoresediagramme die Frage nach einer Auswirkung bzw. Beurteilung dieser Veränderungen auf den Ablauf der biologisch-chemischen Reaktionen im Organismus.

Die den Serum-Protein-Fractionen zukommende unterschiedliche Bedeutung anhand ihres qualitativen Eiweißgehaltes soll kurz erläutert und durch die Tabelle auf Seite 12 veranschaulicht werden. Nach WUHRMANN ist für die klinische Bewertung der Elektrophorese besonders das Verhalten der Alpha₂- und Gamma-Globulin-Fraktion ausschlaggebend, während einer Vermehrung der Alpha₁- und Beta-Globuline mehr der Charakter einer Begleitreaktion zukommt. So kann eine Zunahme der Alpha₁-Globuline bei entzündlichen und nekrotischen Krankheitsprozessen eine Vermehrung der Beta-Globuline mit der Alpha₂-Globulinvermehrung bei akutentzündlichen und mit einer Gamma-Globulinvermehrung bei Leberkrankheiten gleichzeitig auftreten. Eine ausschließliche Beta-Globulinvermehrung ist vor allem bei Störungen des Fettstoffwechsels ausgeprägt.

Bei der Alpha-Globulinvermehrung ist eine stärkere bzw. geringere Zunahme derselben deshalb zu berücksichtigen, da vor allem zwischen einer infektbedingten, hyperergischen Entzündung (hohe Alpha-Globulinvermehrung) mit wenig ausgebildeter Immunität und einer solchen mit höher entwickelter Immunität unterschieden werden muß (LETTERER). So wird z. B. die Alpha-Globulinvermehrung vermißt beim luischen Gumma und beim inaktiven Tuberkulom, als solchen infektallergischen Entzündungsformen, die über eine sehr stark entwickelte Immunität verfügen (LETTERER). Andererseits fehlt bei Hepatitis oft eine Alphavermehrung, d. h., die Alpha₂-Globuline können sogar beträchtlich vermindert sein, was im Zusammenhang mit der wahrscheinlichen Bildung der Alpha-Globuline in der Leber steht. Nachdem gerade auch außerhalb des Entzündungsgeschehens Vermehrungen der Alpha-Globuline beim Infarkt (TIETZE), zentralnervösen Insulten (BIRKLE), Tumoren, Stoffwechsel-Koma und beim nephrotischen Syndrom vorkommen (WUHRMANN), haben diese Vorgänge meist einen erhöhten Eiweißumsatz oder Eiweißverbrauch bzw. eine negative Stickstoffbilanz gemeinsam (LETTERER und SCHNEIDER).

Die Gamma-Globuline unterscheiden sich von den übrigen Globulinen durch ihren Entstehungsort, den Plasmazellen des Knochenmarks und des Retikulo-Endothelialen-Systems und in ihrer Eigenschaft als Träger der Antikörper, wo-

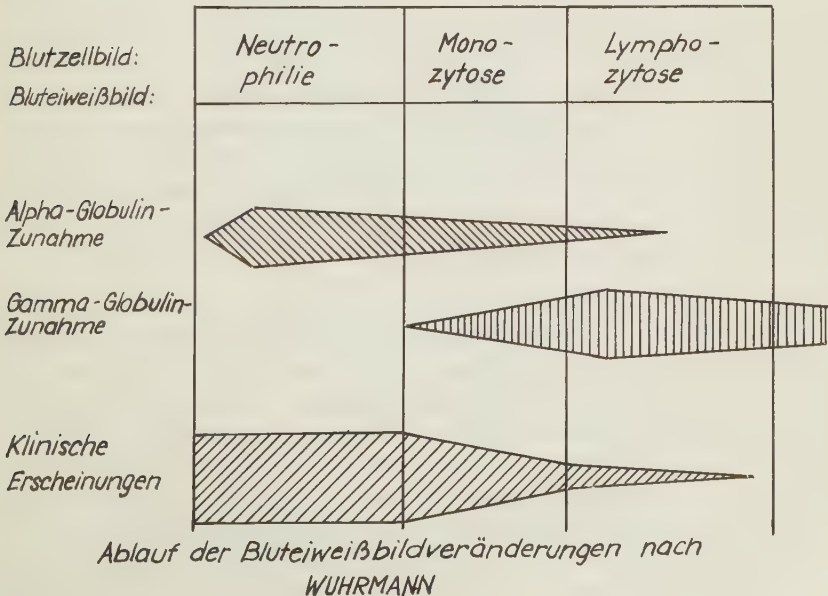
Eiweiß:	biologische Funktion:
Präalbumin	unbekannt
Albumin	Wasserbindung, Transport freier Fettsäuren, Bilirubin, Farbstoffe, Glycoside, Sulfonamide, Antibiotika
Alpha ₁ -Globulin Alpha ₁ -Seromucoid	Beziehungen zur Grundsubstanz?, vermehrt bei akuten Zuständen und Gewebszerfall. KH-reiches Protein, das beim Kochen und in Trichloressigsäure nicht ausfällt
Alpha ₁ -Lipo- protein	Transport wasserunlöslicher Moleküle
Coeruloplasmin	Kupfertransport, Oxydasetätigkeit
Thyroxinbin- dend, Globulin	Transport des Schilddrüsenhormons
Alpha ₂ -Globulin	
Alpha ₂ -Makro- globulin und Alpha ₂ -Glyko- protein	innerhalb der Alpha ₂ -Fraktion auch verschiedene Gerinnungsfaktoren und Serumfermente wie alkalische Phosphatase und Milchsäuredehydrogenase, Cholinesterasen sowie C'-Komponenten
Alpha ₂ -Lipo- protein	Transport von Cholesterin, Steroidhormonen und Carotin
Komplement- faktoren	Bindung von Hämoglobin, Schutz vor Eisenverlust
Haptoglobin	
Betaglobulin	
Beta ₁ -Lipo- protein	wie Alpha ₁ - und Alpha ₂ -Lipoprotein
Antihämophiles Globulin	
Transferrin	Eisentransport, Resistenzfaktor?
Fibrinogen	Blutgerinnung
Gammaglobulin	
Isoagglutinine	
Properdin	natürliche Antikörper, Resistenzfaktor
Gammaglobulin	Antikörper

bei letztere besonders zu der bekannten Heterogenität führt. Zu einer Erhöhung der Gamma-Globuline kommt es im allgemeinen bei chronischen Entzündungen, beim nephrotischen Syndrom, bei Hepatitis, Leberzirrhose, Tumormetastasen in der Leber und beim Plasmozytom (WUHRMANN). Beim Plasmozytom kommt es im Elektrophoresediagramm zu einer schmalen, extrem hohen Zacke, während bei den übrigen diese hoch und breit verläuft.

WUHRMANN teilt die Reaktionskonstellationen des Serum-Eiweißbildes in folgende drei Gruppen auf:

1. reaktive Dysproteinämien (akute und chronische Entzündungen, maligne Tumoren),
2. primäre Proteinumsatzstörungen (Nephrose, Paraproteinämien, Gammaglobulinmangelsyndrom),
3. Lebererkrankungen (Hepatitis, Zirrhose und Metastasenleber).

Die zur ersten Gruppe gehörenden Konstellationen sind durch eine allgemeine Reaktion des Organismus gekennzeichnet, die aber in der folgenden schematischen Tabelle nach WUHRMANN ein Ineingreifen der einzelnen Bluteiweißbildveränderungen offenbar werden läßt, das mit den klinischen Erscheinungen parallel geht.



Nach HOFF wird die erste Hälfte eines akut-entzündlichen Geschehens im Organismus bei einem Ablauf der Blutbild- und Bluteiweißveränderungen, wie vorstehende Abbildung zeigt, von einer sympathikotonen Phase beherrscht und die zweite Hälfte von einer parasymphatikotonen.

Nachdem die Steuerung der Serumproteinreaktionen im einzelnen noch unbekannt ist, wird neben dieser zentral-nervösen Steuerung, die sich auch bei einer Luftfüllung der Hirnventrikel beim Menschen auslösen läßt, sowohl eine Steuerung der einzelnen Zelle als auch eine den differenzierten, kolloid-chemischen Eigenschaften der Serumproteine entsprechende Regulation bezüglich ihrer Aufgaben angenommen. Die beiden letztgenannten Steuerungsvorgänge sollen nach HOFF einerseits dadurch geregelt werden, daß übermäßig produziertes Eiweiß die aufbauenden Fermente hemmt und die übermäßig vermehrten Abbauprodukte die Tätigkeit der abbauenden Enzyme einschränken. Andererseits sind bestimmte Blutproteinsysteme - z. B. das Gerinnungssystem und die humoralen Abwehrmechanismen - ohne an ein Organ gebunden zu sein selbständig tätig im Sinne einer Homöostase des Organismus.

Für die jeweilige Alpha₂- bzw. Gamma-Globulin-Vermehrung bei malignen Tumoren sind nach WUHRMANN verschiedene Reaktionen verantwortlich. So scheint die Alpha-Globulin-Zunahme vor allem bei dem nicht mit Lebermetastasen einhergehenden Tumoren mehr eine Begleitreaktion derselben zu sein, während eine schubweise Vermehrung der Alpha₂-Globuline bei nekrotischen Veränderungen im Tumor erfolgt, sowie bei entzündlichen Reaktionen in dessen Umgebung. Die Gamma-Globulin-Zunahme ist wiederum als eine vom Wachstum des Tumors unabhängige lokale und allgemeine Reaktion des Retikulo-Endothelialen-Systems aufzufassen. Allen Reaktionskonstellationen mit einer reaktiven Dysproteinämie ist gemeinsam, daß die Globulin-Vermehrung durch gleichzeitige Albumin-Verminderung im Sinne einer "inversen Albumin-Globulin-Regulierung" kompensiert wird.

Die beiden anderen Gruppen weisen im Gegensatz zu den reaktiven Dysproteinämien vor allem bei den primären Eiweißumsatzstörungen typische Elektrophoresediagramme auf. Bei den primären Proteinumsatzstörungen wird das Serum-eiweißbild von zwei Extremen begrenzt, einerseits durch die Paraproteinämien, andererseits durch die Proteinurie beim nephrotischen Syndrom. Die Paraproteinämien können einen Gesamteiweißgehalt von über 10 g % aufweisen. Dieser hohe Proteingehalt ergibt sich aus dem Versagen der "inversen Albumin-Globulin-Regulierung". Hingegen kommt es zur Hypoproteinämie bis zu 2,5 g % sowohl beim nephrotischen Syndrom durch Proteinurie als auch bei verschiedenen Erkrankungen des Magen-Darm-Traktes durch enterale Ausschei-

dung (GORDON).

Die Serumeiweißdiagramme bei Lebererkrankungen sind unterschiedlich ausgeprägt, dem jeweiligen Zustand der Leberstörung entsprechend. Dabei sind für das vermehrte Auftreten von Alpha₂-Globulinen akut-entzündliche Komplikationen verantwortlich, während für die übermäßige Gamma-Globulin-Zunahme noch keine Erklärung möglich ist (WUHRMANN).

Eine Unterteilung der bei diesen Messungen erhaltenen zusätzlichen elektrophoretischen Reaktionskonstellationen nach WUHRMANN und deren Markierung an den betreffenden Werten nach dem Schema von Tabelle 3 ergab keine verwertbare Gruppierung, so daß sich eine weitere diesbezügliche Darstellung erübrigt.

DISKUSSION

Ein Vergleich der mannigfaltigen Serumproteinkonstellationen ergibt im Zusammenhang mit der Viskosität des Serums in Tabelle 5, daß die Mehrzahl der Normalwerte ungefähr im Mittel zwischen den höchsten und niedrigsten Viskositätswerten liegen. Diese Beurteilung ist insofern unzulänglich, als die Normalwerte der betreffenden Seren nicht bekannt sind. Zudem ist ersichtlich, daß die Viskosität des Serums keine so feine Differenzierung ermöglicht wie die der Elektrophorese-Diagramme.

Obwohl es bei einer Zunahme der Globuline, insbesondere der Gamma-Globuline, nicht in dem gleichen Maße zu einer Viskositätserrhöhung kommt, läßt sich doch allein vom Standpunkt der Serumviskosität her gesehen eine Mehrbeanspruchung des Organismus bezüglich der Strömungsgeschwindigkeit des Plasmas annehmen. Dies um so mehr, als die Viskosität des Plasmas - wie zu Beginn erwähnt - in den Arteriolen wesentlich bedeutungsvoller ist als in den großen Arterien, da hier das fließende Plasma für die Erythrozyten eine Flüssigkeitssäule bildet. Dies hätte dann zur Folge, daß der gesamte Transport, der in den Aufgabenbereich der Serumproteine fällt, zugunsten eines anderen Regulationsmechanismus oder einer bestimmten Einschränkung, sei sie vom Organismus gesteuert oder infolge eines pathologischen Zustandes hervorgerufen, in den davon abhängigen Organen eine Leistungsminderung für den Fall herbeiführt, wo eine anderweitige Kompensation nicht möglich ist. Andererseits bewirkt demnach eine Verringerung des Eiweißgehaltes bei einem pathologischen Zustand wenigstens günstigere Strömungsverhältnisse für die übrigen Serumproteine und ihre Transportstoffe, nachdem sie schon auf ein Mindestmaß reduziert sind.

So weist REIS bei seinen Untersuchungen mit Vollblut an über tausend Patienten darauf hin, wie besonders Krankheiten, die "in Koppelfunktion zu insuffizienten Gewebsoxydationen stehen", zu einer Viskositätserrhöhung führen und therapeutisch korrigiert werden können. Im Zusammenhang mit diesen Untersuchungen nimmt REIS neben der Beeinflussung der Viskosität durch zusätzliche Temperaturerrhöhung nach der Brown'schen Molekularbewegung auch eine konstante natürliche Grundschwingung gemäß der wahrscheinlich für die gesamte Natur zutreffenden Grundschwingungen von 10 Hertz an. Daraus ergäbe sich auch für die Viskosität des Serums der Effekt einer künstlichen Vergrößerung der sich berührenden Oberfläche von schwingenden Molekülen - ein sogenannter "Oberflächenkontakteffekt" (REIS) mit seinem Einfluß auf den Energieumsatz.

Nicht mit einbezogen werden können bei dieser Erörterung die Verhältnisse in vivo, die sich durch die Möglichkeit einer Gefäßerweiterung bzw. -verengung oder durch die die Kapillardurchlässigkeit fördernden Stoffe kompensieren lassen.

Da der Organismus gerade auf Grund der "inversen Albumin-Globulin-Regulierung" bestrebt ist, einen bestimmten Eiweißgehalt aufrecht zu erhalten, ergibt sich damit auch zwangsläufig eine Regulierung der Serumviskosität. Eine Ausnahme machen hier, wie bereits erwähnt, die Paraproteinämien, da es hier zu einer Hyperproteinämie bis über 10 g % kommen kann, wobei eine Zunahme der Viskosität gemäß den hier gewonnenen Untersuchungen bei der entsprechenden Hypergammaglobulinämie eine beträchtliche Viskositätszunahme zur Folge hätte und dadurch den Organismus erheblich belasten würde. Ein derartiger Fall lag bei diesen Untersuchungen nicht vor, so daß hier nur die theoretische Möglichkeit eines solchen pathologischen Zustandes erwähnt wird.

Theoretisch gesehen könnte die Bestimmung der Serumviskosität eine Verwendung bei den pathologischen Fällen finden, bei denen es zu einer Besserung des Allgemeinbefindens kommt, obwohl das Serumeiweißbild den unveränderten pathologischen Befund aufweist. Es wird hier an das Krankheitsbild einer Leberzirrhose mit Myokardose oder an eine Nephrose gedacht, bei denen der Aszites bzw. die Ödeme verschwinden. Unter Umständen besteht die Möglichkeit, daß es trotz gleichbleibendem Globulinanteil zu einer Änderung der Serumviskosität in dem jeweiligen Schwankungsbereich der für einen bestimmten Globulinanteil sich ergebenden Viskosität nach dem Schema von Tabelle 3 kommt. Ergebnisse in dieser Richtung könnten dann auch zu einer Bewertung der Viskositätsänderung des Serums für den menschlichen Organismus führen.

ZUSAMMENFASSUNG

Die Viskosität läßt sich an den hier gemachten Untersuchungen in tabellarischer Aufzeichnung zum absoluten Globulingehalt in Beziehung bringen. Dies läßt sich in der graphischen Darstellung anhand eines kontinuierlichen Anstiegens der Viskosität mit dem der absoluten Globulinzunahme in einer linearen Tendenz verfolgen.

Die Normalfälle, d.h. jene Seren mit normalem Elektrophoresediagramm und Gesamteiweißwert nehmen hier in etwa eine Mittelstellung zwischen hohen und niederen Viskositätswerten ein. Infolge der vielen Regulationsmechanismen, die den Gesamteiweißgehalt in einer bestimmten Grenze halten, ergibt sich damit auch eine solche - die Paraproteinämien ausgenommen - für den absoluten Globulingehalt. Da sich jedoch die Globuline aus mehreren Fraktionen zusammensetzen und diese wiederum bei Vermehrung die Viskosität in verschiedenem Ausmaße erhöhen, folgt daraus keine so eng begrenzte gleichzeitige Zunahme der Viskosität durch die Globuline. Die Ursache der Schwankungsbreite bei noch verschiedenem Globulingehalt aber ungefähr gleichem Viskositätswert läßt sich vorerst nur in der heterogenen Struktur der Serumglobuline erklären.

Weitere Faktoren, die die Serum-Viskosität beeinflussen könnten, so z. B. der mögliche Einfluß der Elektrolyte, der Brown'schen Molekularbewegung und eines "Oberflächenkontakteffektes", der durch die wahrscheinlich in der gesamten Natur vorhandenen Grundschringung von 10 Hertz hervorgerufen wird, wurden hier erwähnt. Ebenso wurde die Möglichkeit einer energetisch-dynamischen Belastung des Organismus bei Viskositätszunahme erläutert.

Eine Beziehung zwischen Serumviskosität und Senkungsgeschwindigkeit der Erythrozyten unter Berücksichtigung des jeweiligen Alpha-Globulin-Gehaltes ließ sich nicht feststellen, da hier die vielen in Frage kommenden Faktoren dieses großen Gebietes auch noch durch andere Regulationssysteme gesteuert werden dürften, und so im Rahmen dieser Untersuchungen nicht festgestellt werden konnten. Ähnlich liegen die Verhältnisse bezüglich der Serumviskosität zur Wanderungsgeschwindigkeit und Diapedese der Leukozyten.

Wie die Untersuchungen im ersten Teil der Arbeit ergeben, scheint vorerst - von der möglichen Anwendung bei Krankheitsbildern wie Nephrose oder Leberzirrhose mit Myokardose abgesehen - die Möglichkeit zu einer routinemäßigen Anwendung der Bestimmung der Serumviskosität im Labor noch nicht gegeben zu sein. Die Zugrundelegung der Papierelektrophorese zur Beurteilung

der Serumviskosität wurde durch die heute in der Laboratoriumsdiagnostik so weitgehende Anwendung der Papierelektrophorese bei den verschiedensten Krankheitsbildern dargelegt. Da die Papierelektrophorese aber noch keine endgültige Differenzierung des Serumproteinkomplexes darstellt, die Serumviskosität sich außerdem als eine Summe vieler Faktoren ergibt, von denen nur ein Teil bekannt ist, kann eine Bewertung der jeweiligen Auswirkung von Faktoren auf die Serumviskosität und deren weiterer Einfluß auf den menschlichen Organismus nur mit Hilfe differenzierter Bestimmungen und einer weiteren Aufklärung der Funktionsaufgaben der Serumproteine erfolgen.

Eine formelmäßige Definierung der Viskosität des Serums ist wegen der bereits bekannten vielseitigen physikalisch-chemischen Eigenschaften der Serumproteine sehr schwierig und wurde nicht weiter verfolgt.

WUHRMANN u.
MÄRKI, H. H.

Materia Medica Nordmark 1962

WUHRMANN u.
WUNDERLY

Bluteiweißkörper d. Menschen
3. Aufl. 1957

ZELDIS, D. J. u.
ALLING

J. of Exper. Med. 81, 515 (1945)

GORDON, R. S.

Lancet 1959/I, 325

Nachwort

Abschließend möchte ich Herrn Professor Dr. Dr. med. Felix Steigerwaldt für die Überlassung des Themas, für seine Bemühungen und die wertvollen Hinweise bei der Durchführung und Fertigstellung der Arbeit herzlichst danken.

Danken möchte ich auch Herrn Professor Dr. Dr. med. F. Bodechtel für die Übernahme des Korreferates.

Lebenslauf

Am 26. Oktober 1934 wurde ich als Sohn des Architekten Ludwig Späth und seiner Frau Maria, geborene Fahmüller, in München geboren.

Nach der Volksschulzeit von 1941 - 1945 besuchte ich von 1945 - 1951 das Progymnasium Kloster Schäftlarn und trat anschließend daran in das Theresiengymnasium in München ein, wo ich 1953 die Reifeprüfung ablegte.

Von 1953 - 1956 studierte ich an der Technischen Hochschule in München Architektur.

1956 begann ich an der Ludwig-Maximilians-Universität in München das Medizinstudium und legte dort 1959 die ärztliche Vorprüfung ab.

1962 schloß ich das Medizinstudium mit dem medizinischen Staatsexamen ab.

Das Thema für die vorliegende Arbeit erhielt ich von Herrn Professor Dr. Dr. Felix Steigerwaldt, Direktor der III. med. Abteilung des Städt. Krankenhauses München-Schwabing.

1. Einleitung

Die in der Einleitung erwähnte Arbeit ist eine Fortsetzung der von dem Verfasser im Jahre 1911 veröffentlichten Arbeit über die Eigenschaften der Funktionen $f(x)$ und $g(x)$, welche in der Theorie der Zahlentheorie eine wichtige Rolle spielen. In der vorliegenden Arbeit wird die Untersuchung der Funktionen $f(x)$ und $g(x)$ auf eine allgemeinere Klasse von Funktionen ausgedehnt, welche die Eigenschaften der Funktionen $f(x)$ und $g(x)$ in gewisser Hinsicht verallgemeinern. Die Untersuchung der Funktionen $f(x)$ und $g(x)$ ist eine wichtige Aufgabe der Zahlentheorie, welche in der vorliegenden Arbeit eine wichtige Rolle spielt. Die Untersuchung der Funktionen $f(x)$ und $g(x)$ ist eine wichtige Aufgabe der Zahlentheorie, welche in der vorliegenden Arbeit eine wichtige Rolle spielt. Die Untersuchung der Funktionen $f(x)$ und $g(x)$ ist eine wichtige Aufgabe der Zahlentheorie, welche in der vorliegenden Arbeit eine wichtige Rolle spielt.

